

Avaliação dos efeitos adversos em pacientes em uso de capecitabina: um estudo randomizado

Evaluation of adverse effects in patients using capecitabin: a randomized study

DOI:10.34119/bjhrv6n5-609

Recebimento dos originais: 29/09/2023

Aceitação para publicação: 30/10/2023

Ana Clara Duarte dos Santos

Residente em Oncologia

Instituição: Instituto Nacional do Câncer (INCA)

Endereço: Praça Cruz Vermelha, 23, Centro, Rio de Janeiro - RJ, CEP: 20230-130

E-mail: claradds21@gmail.com

Ariela Dutra Norberto de Oliveira

Fellowship em Serviços Farmacêuticos Clínicos em Oncologia

Instituição: Instituto Nacional do Câncer (INCA)

Endereço: Praça Cruz Vermelha, 23, Centro, Rio de Janeiro - RJ, CEP: 20230-130

E-mail: arielanorberto@gmail.com

Larissa dos Santos Sebould Marinho

Graduanda em Farmácia

Instituição: Universidade Federal Fluminense (UFF)

Endereço: R. Dr. Mario Vianna, 523, Santa Rosa, Niterói - RJ, CEP: 24241-000

E-mail: larissasebould@id.uff.br

Vanessa Indio do Brasil da Costa

Doutora em Vigilância Sanitária pelo Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde da Fiocruz (INCQS)

Instituição: Centro Universitário Augusto Motta (UNISUAM)

Endereço: Av. Paris, 84, Bonsucesso, Rio de Janeiro - RJ, CEP: 21041-020

E-mail: vanessa.costa@unisuam.edu.br

Sabrina Calil-Elias

Doutora em Ciências Biológicas pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Instituição: Universidade Federal Fluminense (UFF)

Endereço: R. Dr. Mario Vianna, 523, Santa Rosa, Niterói - RJ, CEP: 24241-000

E-mail: sabrinacalil@id.uff.br

Dulce Helena Nunes Couto

Doutora em Saúde Pública e Meio Ambiente pela Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca da Fiocruz (ENSP)

Instituição: Instituto Nacional do Câncer (INCA)

Endereço: Praça Cruz Vermelha, 23, Centro, Rio de Janeiro - RJ, CEP: 20230-130

E-mail: dulce.couto@inca.gov.br

Patrícia Kaiser Pedroso Cava

Mestre em Administração e Gestão da Assistência Farmacêutica pela Universidade Federal Fluminense (UFF)

Instituição: Instituto Nacional do Câncer (INCA)

Endereço: Praça Cruz Vermelha, 23, Centro, Rio de Janeiro - RJ, CEP: 20230-130

E-mail: pkpcava@gmail.com

RESUMO

Introdução: A capecitabina é um medicamento oral utilizado na terapia anticâncer e pode causar efeitos adversos (EA) com implicações clínicas no tratamento e na qualidade de vida dos pacientes. Farmacêuticos oncológicos podem desempenhar importante papel no gerenciamento dos EA. No entanto, são escassos estudos que avaliam o impacto clínico desses. Este estudo tem como objetivo identificar as consequências clínicas dos EA à capecitabina no tratamento dos pacientes com câncer colorretal, câncer gástrico e câncer anal em um hospital de referência em oncologia na cidade do Rio de Janeiro, Brasil. **Métodos:** Estudo longitudinal, prospectivo e randomizado com pacientes em uso de capecitabina entre abril e outubro de 2022. Os EA foram classificados quanto à gravidade. As consequências clínicas dos EA foram avaliadas por meio da suspensão temporária ou definitiva do tratamento e/ou redução da dose de capecitabina. A análise estatística foi conduzida pelos Testes de Fisher, Qui-quadrado e Shapiro - Wilk. **Resultados:** Foram incluídos no estudo 25 pacientes, com idade média de 59,6 anos. Os EA mais frequentes foram diarreia (60,0%), náusea (48,0%) e vômito (32,0%). A maioria dos EA (87,9%) ocorreu em grau leve e durante o primeiro ou segundo ciclo de quimioterapia (52,9%). **Conclusões:** O estudo evidenciou que os EA à capecitabina causam consequências clínicas ao tratamento do paciente. A menor gravidade de síndrome mão-pé sugere a eficácia da medida preventiva de distribuição de hidratante e educação do paciente, além de tornar essencial o Acompanhamento Farmacoterapêutico na identificação dos efeitos adversos e implementação de medidas de manejo com melhorias na qualidade do tratamento dos pacientes em uso de capecitabina.

Palavras-chave: efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos, capecitabina, assistência farmacêutica, cuidados farmacêuticos.

ABSTRACT

Introduction: Capecitabine is an oral drug used in anticancer therapy and can cause adverse effects (AE) with clinical implications in the treatment and in the quality of life of patients. Oncology pharmacists can play an important role in the management of AEs. However, few studies assess the clinical impact of these AEs. This study aims to identify the clinical consequences of AEs to capecitabine in the treatment of patients with colorectal cancer, gastric cancer and anal cancer in a reference hospital in oncology in the city of Rio de Janeiro, Brazil. **Methods:** Longitudinal, prospective, randomized study with patients using capecitabine between April and October 2022. AEs were classified according to severity. The clinical impact was assessed using temporary or permanent suspension of treatment and/or reduction of capecitabine dose. Statistical analysis was conducted using Fisher, Chi-square and Shapiro-Wilk tests. **Results:** 25 patients with a mean age of 59.6 years were included in the study. The most frequent AEs were diarrhea (60.0%), nausea (48.0%) and vomiting (32.0%). Most AEs (87.9%) occurred in a mild degree and during the first or second cycle of chemotherapy (52.9%). **Conclusions:** The study showed that AE to capecitabine cause clinical consequences to the patient's treatment. The lower severity of hand-foot syndrome suggests the effectiveness of the preventive measure of moisturizer distribution and patient education, in addition to making Pharmacotherapeutic Monitoring essential in identifying adverse effects and implementing

management measures with improvements in the quality of treatment for patients in use of capecitabine

Keywords: drug-related side effects and adverse reactions, capecitabine, pharmaceutical services, pharmaceutical care.

1 INTRODUÇÃO

A capecitabina é um dos agentes anticancerígenos utilizados nos protocolos de tratamento para o câncer de cólon e reto, gástrico e anal. Este antimetabólito é um pró-fármaco de uso oral do 5-fluorouracil (5-FU), utilizado como tratamento padrão em monoterapias e terapias combinadas. A terapia com capecitabina proporciona melhor aceitabilidade e conforto do paciente e tem incidência significativamente menor de efeitos adversos (EA) sistêmicos quando comparada com a formulação intravenosa de 5-FU.¹⁻³

A capecitabina pode ocasionar EA notáveis que variam em gravidade e frequência. Entre os EA mais comuns estão: síndrome mão-pé (SMP), diarreia, náusea, vômito, perda de apetite, dor abdominal, fadiga, dor de cabeça, dor nas extremidades, erupção cutânea e falta de ar. A maior parte destas reações geralmente são temporárias e tratadas com medidas de suporte.⁴⁻⁹ Contudo, os eventos gastrointestinais e SMP acometem os pacientes com maior frequência e, geralmente, podem trazer consequências clínicas relevantes.^{10,3}

O curso do tratamento oncológico pode ser diretamente impactado pela ocorrência de EA. Na prática clínica estas reações podem causar perda da eficácia terapêutica decorrente de suspensão temporária, redução de dose e descontinuação do tratamento, assim como hospitalizações, aumento do tempo de internação e até mesmo óbito.¹¹⁻¹³ Além disso, a não adesão ao tratamento e piora na qualidade de vida do paciente podem estar associadas à EA.¹⁴

Farmacêuticos oncológicos desempenham papel na prestação de cuidados no tratamento de pacientes com câncer.¹⁵⁻¹⁷ O serviço de acompanhamento farmacoterapêutico (AF), por meio do gerenciamento da farmacoterapia, permite a prevenção, identificação e manejo precoce dos EA, fundamentais para maximizar os resultados do tratamento e reduzir os riscos associados à terapia oncológica.^{15,18,19}

Este estudo tem como objetivo identificar os EA à capecitabina e suas consequências clínicas no tratamento dos pacientes com câncer colorretal, câncer gástrico e câncer anal.

2 METODOLOGIA

2.1 DESENHO E LOCAL DO ESTUDO

Foi realizado um estudo longitudinal e prospectivo com pacientes em tratamento com capecitabina no período de abril a outubro de 2022 em um hospital de referência em oncologia na cidade do Rio de Janeiro, Brasil.

2.2 SELEÇÃO DE PACIENTES

Foram considerados elegíveis para o estudo pacientes com diagnóstico de câncer colorretal, gástrico ou anal, com idade entre 18 e 80 anos, e indicação para início de tratamento com capecitabina isolada ou em associação com outras terapias antineoplásicas e/ou radioterapia. Após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, os pacientes foram agrupados por tipo de câncer e alocados em dois grupos (controle e intervenção) por meio de randomização estratificada realizada pelo programa Research Randomizer versão 4.0.²⁰

2.3 COLETA DE DADOS

Os participantes do grupo controle (GC) receberam o serviço de orientação farmacêutica na dispensação da capecitabina no início do tratamento. Os participantes do grupo intervenção (GI) receberam o serviço de AF por meio de consultas farmacêuticas realizadas no início de cada ciclo de tratamento ou em cada etapa do protocolo de tratamento. Foi utilizado o Método Dáder de AF e aplicados os formulários constantes neste método.²¹

Foram coletadas de todos os participantes as seguintes variáveis: sexo, idade, ocupação, consumo de álcool e tabaco, histórico de câncer, tipo de câncer, presença de metástase, tratamento prévio, comorbidades, protocolo de tratamento e exames laboratoriais de rotina disponíveis no sistema informatizado da instituição.

2.4 IDENTIFICAÇÃO, CLASSIFICAÇÃO E QUANTIFICAÇÃO DOS EFEITOS ADVERSOS

Os EA à capecitabina foram identificados por meio de relato do paciente durante consultas farmacêuticas, revisão dos prontuários, consultas extras, motivo de internação e visitas à emergência.

Depois de identificados, os EA foram classificados quanto à gravidade utilizando os Critérios de Terminologia Comum para Eventos (CTCAE) versão 5.²²

2.5 CONSEQUÊNCIAS CLÍNICAS

As consequências clínicas foram avaliadas com base na suspensão temporária ou definitiva do tratamento com capecitabina e/ou redução da dose terapêutica prescrita, decorrente da ocorrência de EA.

2.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi realizada a análise descritiva com valores absolutos e relativos, medidas de tendência central (média) e dispersão (desvio padrão). Para avaliar a associação existente entre variáveis quantitativas independentes aplicaram-se os testes exatos de Fisher, Qui-quadrado com nível de significância de 5% ($p < 0,05$). Para o teste de normalidade foi utilizado o teste de Shapiro - Wilk. Todas as análises foram realizadas no programa Statistical Package for the Social Sciences - IBM® SPSS v. 24

2.7 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da instituição sob a numeração 53553221.9.3001.5274.

3 RESULTADOS

Foram inseridos no estudo 28 pacientes, dos quais 2 foram excluídos por inacessibilidade dos dados no sistema de informação institucional após óbito e 1 com diagnóstico indeterminado, todos pertencentes ao grupo controle. Dos 25 pacientes, 10 pertenciam ao GC e 15 ao GI.

Os pacientes tinham idade média de 59,6 anos (variação de 23 a 80 anos) e com diferença estatisticamente significativa entre a média de idade do GC e do GI ($p = 0,013$). Quanto ao sexo, 52,0% eram do sexo feminino, e a maioria dos participantes não era etilista (64,0%) e nem tabagista (68,0%) (Tabela 1).

Tabela 1: Características sociodemográficas dos pacientes em uso de capecitabina.

Variáveis	Total (n=25)	GC (n= 10)	GI (n=15)	p-valor
Sexo, n (%)^a				0,870
Feminino	13 (52,0)	5 (50,0)	8 (53,3)	
Masculino	12 (48,0)	5 (50,0)	7 (46,7)	
Idade média, anos (DP)^b	59,6 (13,8)	51,5 (16,6)	65,1 (8,4)	0,013
Etilismo, n (%)^a				0,222
Não	16 (64,0)	5 (50,0)	11 (73,3)	
Sim	9 (36,0)	5 (50,0)	4 (26,7)	
Tabagismo, n (%)^a				0,180

Não	17 (68,0)	9 (90,0)	8 (53,3)
Ex tabagista	6 (24,0)	1 (10,0)	5 (33,3)
Sim	2 (8,0)	-	2 (13,3)

Legenda: GC = grupo controle; GI = grupo intervenção; ^a Teste de Fisher; ^b Teste de Shapiro-Wilk. Em negrito resultado para $p < 0,05$.

Fonte: Autores.

O câncer primário mais frequente foi o de cólon e reto (68,0%), sem metástase à distância (56,0%) e a maior parte dos pacientes foi submetida a tratamento prévio com ressecção cirúrgica (40,0%), não realizou quimioterapia intraperitoneal prévia (84,0%), sem histórico de câncer (88,0%) e apresentavam 1 a 2 comorbidades (48,0%). Quanto ao protocolo de tratamento, o mais prevalente foi o esquema CAPOX, com capecitabina e oxaliplatina (88,0%), com 3 a 4 ciclos de quimioterapia realizados (44,0%) (Tabela 2).

Tabela 2: Características clínicas relacionadas ao tratamento dos pacientes em uso de capecitabina.

Variáveis	Total (n = 25)	GC (n = 10)	GI (n = 15)	p-valor
Diagnóstico de câncer, n (%)^a				0,822
Câncer cólon e reto	17 (68,0)	6 (60,0)	11 (73,3)	
Câncer gástrico	6 (24,0)	3 (30,0)	3 (20,0)	
Câncer canal anal e ânus	2 (8,0)	1 (10,0)	1 (6,7)	
Presença de metástase, n (%)^a				1,000
Sem metástase à distância	14 (56,0)	6 (60,0)	8 (53,3)	
Metástase à distância	7 (28,0)	3 (30,0)	4 (26,7)	
Metástase não pode ser avaliada	1 (4,0)	-	1 (6,7)	
Não informado	3 (12,0)	1 (10,0)	2 (13,3)	
Tratamento prévio, n (%)^a				1,000
Cirurgia	10 (40,0)	4 (40,0)	6 (40,0)	
Não	8 (32,0)	3 (30,0)	5 (33,3)	
Quimioterapia	3 (12,0)	1 (10,0)	2 (13,3)	
Não informado	4 (16,0)	2 (20,0)	2 (13,3)	
Quimioterapia intraperitoneal prévia, n (%)^a				0,532
Não	21 (84,0)	8 (80,0)	13 (86,7)	
Sim	4 (16,0)	2 (20,0)	2 (13,3)	
Histórico de câncer, n (%)^a				0,654
Não	22 (88,0)	9 (90,0)	13 (86,7)	
Sim	3 (12,0)	1 (10,0)	2 (13,3)	
Protocolo de tratamento, n (%)^a				0,498
Capecitabina + oxaliplatina	22 (88,0)	8 (80,0)	14 (93,3)	
Capecitabina + radioterapia	2 (8,0)	1 (10,0)	1 (6,7)	
Capecitabina isolada	1 (4,0)	1 (10,0)	-	
Ciclos de quimioterapia, n (%)^a				0,076
1 a 2 ciclos	7 (28,0)	3 (30,0)	4 (26,7)	
3 a 4 ciclos	11 (44,0)	7 (70,0)	4 (26,7)	
5 a 6 ciclos	4 (16,0)	-	4 (26,7)	
7 ciclos	3 (12,0)	-	3 (20,0)	
Comorbidades, n (%)^a				0,864
Nenhuma	8 (32,0)	4 (40,0)	4 (26,7)	
1 a 2 comorbidade	12 (48,0)	4 (40,0)	8 (53,3)	
3 a 4 comorbidades	5 (20,0)	2 (20,0)	3 (20,0)	

Legenda: GC = grupo controle; GI = grupo intervenção; PS = performance status, ^a Teste de Fisher.

Fonte: Autores.

Apenas 4 pacientes (16,0%) não apresentaram EA à capecitabina, todos pertencentes ao GC Os EA mais frequentes para ambos os grupos foram diarreia em (60,0%), náusea (48,0%) e vômito (32,0%), com maior prevalência no GI (86,7%, 53,3% e 40,0%, respectivamente). O único EA com diferença estatisticamente significativa entre os grupos um resultado importante da tabela 3 é justamente o maior número de EA identificados no grupo intervenção comparado ao controle, pois assim se abre a discussão do papel do farmacêutico. Foi a diarreia ($p=0,002$) (Tabela 3).

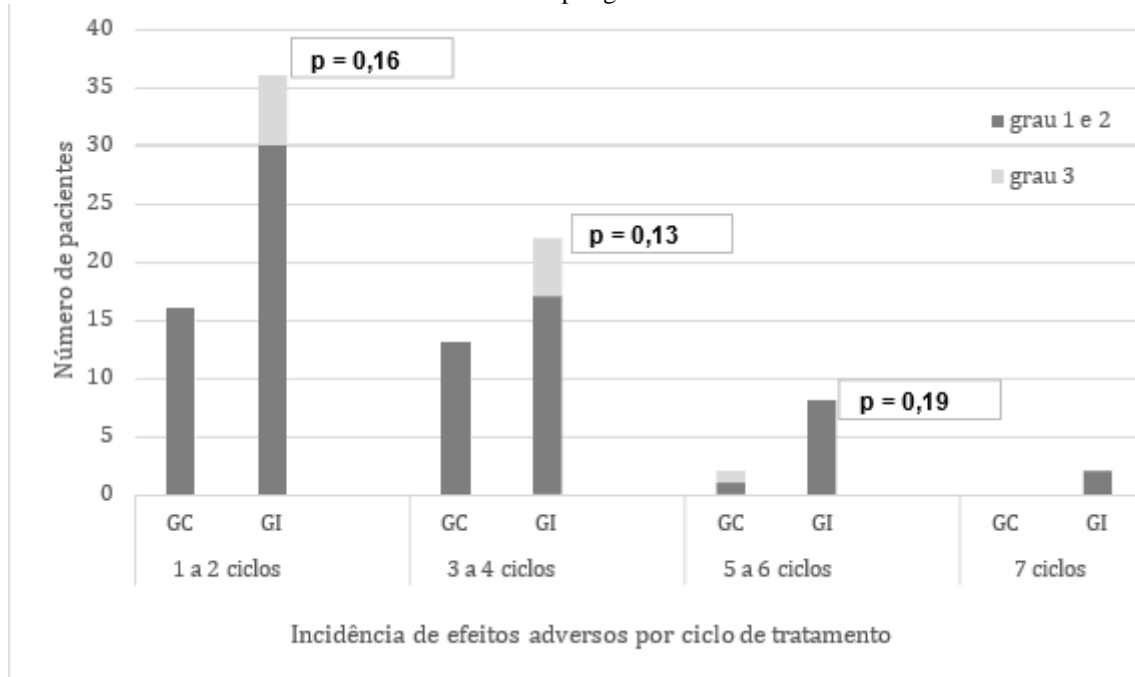
Tabela 3: Ocorrência de efeitos adversos durante o tratamento com capecitabina por paciente.

Efeitos adversos, n (%)	Total (n=25)	GC (n=10)	GI (n=15)	p-valor ^a
Qualquer reação adversa	21 (84,0)	6 (60,0)	15 (100,0)	0,017
Diarreia	15 (60,0)	2 (20,0)	13 (86,7)	0,002
Náusea	12 (48,0)	4 (40,0)	8 (53,3)	0,688
Vômito	8 (32,0)	2 (20,0)	6 (40,0)	0,402
Astenia	5 (20,0)	2 (20,0)	3 (20,0)	1,000
Inapetência	5 (20,0)	-	5 (33,3)	0,120
Constipação	4 (16,0)	3 (30,0)	1 (6,7)	0,268
Dor abdominal	4 (16,0)	2 (20,0)	2 (13,3)	1,000
Fadiga	3 (12,0)	1 (10,0)	2 (13,3)	1,000
Febre	3 (12,0)	1 (10,0)	2 (13,3)	1,000
Neuropatia	3 (12,0)	1 (10,0)	2 (13,3)	1,000
Síndrome mão pé	6 (24,0)	2 (20,0)	4 (26,6)	0,544
Tontura	3 (12,0)	1 (10,0)	2 (13,3)	1,000
Disgeusia	2 (8,0)	-	2 (13,3)	0,500
Parestesia	2 (8,0)	1 (10,0)	1 (6,7)	1,000
Soluço	2 (8,0)	-	2 (13,3)	0,500
Anemia	1 (4,0)	1 (10,0)	-	0,400
Aumento da creatinina sérica	1 (4,0)	-	1 (6,7)	1,000
Dispneia	1 (4,0)	1 (10,0)	-	0,400
Dor anal	1 (4,0)	-	1 (6,7)	1,000
Dor mandibular	1 (4,0)	-	1 (6,7)	1,000
Enjoo	1 (4,0)	-	1 (6,7)	1,000
Falta de ar	1 (4,0)	-	1 (6,7)	1,000
Gastroenterite	1 (4,0)	-	1 (6,7)	1,000
Gripe	1 (4,0)	-	1 (6,7)	1,000
Epigastralgia	1 (4,0)	-	1 (6,7)	1,000
Odinofagia	1 (4,0)	1 (10,0)	-	0,400
Plaquetopenia	1 (4,0)	1 (10,0)	-	0,400
Prurido ocular	1 (4,0)	1 (10,0)	-	0,400

Legenda: GC = grupo controle; GI = grupo intervenção; ^a = Teste de Fisher. Fonte: Autores.

O gráfico 1 mostra a incidência do EA por gravidade e ciclos de tratamento realizados. Quanto à gravidade, a maioria dos EA (87,9%) ocorreu em grau 1 e grau 2, nos pacientes do GI (65,5%) e durante o primeiro ou segundo ciclo de quimioterapia (52,9%). Os EA com grau 3, também ocorreram em sua maioria, no início do tratamento e foram mais prevalentes no GI.

Gráfico 1: Incidência dos efeitos adversos por gravidade e ciclos de tratamento realizados.



Legenda: GC = grupo controle; GI = grupo intervenção.
Fonte: Autores.

No que se refere ao impacto clínico decorrente dos EA, na maioria dos casos, não houve consequências no tratamento dos pacientes. No entanto, foi observada a descontinuação da capecitabina em 20% dos casos de EA (Tabela 5), com prevalência de toxicidade gastrointestinal, com gravidade moderada. Não houve diferença estatisticamente significativa na manutenção da programação do tratamento com redução da dose de capecitabina após ocorrência de EA entre os grupos. Enquanto a ausência de ocorrência clínica e suspensão do tratamento com capecitabina tiveram frequências semelhantes entre GC e GI (Tabela 4). Quanto aos EA de grau 1, para a maioria dos pacientes, não houve alteração na programação e dose de capecitabina, com interrupção no tratamento de apenas 4 pacientes.

Tabela 4: Ocorrências clínicas decorrentes dos efeitos adversos no tratamento com capecitabina..

Ocorrência clínica	Total (n= 99)	GC (n= 31)	GI (n=68)	p-valor
Sem ocorrência clínica ^a	71 (71,7)	24 (77,4)	47 (69,1)	0,396
Suspensão do tratamento ^a	20 (20,2)	6 (19,3)	14 (20,5)	0,887
Manutenção da programação do tratamento com redução da dose de capecitabina ^b	6 (6,0)	1 (3,2)	5 (7,3)	0,662
Atraso na programação do tratamento com manutenção da dose inicial de capecitabina ^b	1 (1,0)	-	1 (1,4)	1,000
Atraso na programação do tratamento com redução da dose de capecitabina ^b	1 (1,0)	-	1 (1,4)	1,000

Legenda: GC = grupo controle; GI = grupo intervenção; a = Teste qui-quadrado; b = Teste de Fisher.
Fonte: Autores.

4 DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo indicam que os EA à capecitabina impactam o tratamento dos pacientes com câncer colorretal, gástrico e canal anal. aqui vc deve citar um ou dois artigos que tenham chegado a resultados parecidos.

A média de idade dos pacientes ao diagnóstico observada no estudo foi equivalente à informada pelo Observatório Global de Câncer²³ correspondente para o câncer colorretal, gástrico e canal anal/ânus, sendo maior que 50 anos. A diferença estatisticamente significativa entre a idade média dos participantes do GC e do GI apresentada no estudo pode ser justificada pelo pequeno número de participantes em cada grupo.

Com relação à segurança, a maioria dos pacientes apresentou algum tipo de EA grau leve à capecitabina. Estes dados são semelhantes a outros estudos que avaliaram o uso de capecitabina em pacientes com câncer.^{24,25} Um estudo randomizado conduzido por Chen e colaboradores (2018) com pacientes com câncer retal em uso de capecitabina

relatou maior incidência de EA grau 1 e 2. Outro estudo randomizado conduzido por Steffens e colaboradores (2015), com pacientes com câncer de cólon em terapia adjuvante com capecitabina, revelou maior incidência nos EA de grau 1 e 2 e raros casos de reação grau 3 (<4%). Embora a incidência de EA também seja elevada nestes estudos, é importante notar que, em sua maioria, as reações são leves. Contudo, sabe-se que os EA representam a principal barreira na adesão à terapia medicamentosa.²⁶ Diante deste cenário, torna-se fundamental individualizar a situação por meio do monitoramento, gerenciamento e manejo destas reações.²⁷

A presença do farmacêutico no cuidado ao paciente pode facilitar a detecção dos EA por meio do acompanhamento longitudinal e fornecimento de aconselhamento adequado para detecção precoce.^{28,29} A maior incidência de EA à capecitabina foi registrada no GI e pode ser explicada pelo serviço de AF prestado a este grupo de pacientes. A identificação de EA nos participantes do GC dependia de registro em prontuário por outros profissionais de saúde, susceptíveis a perda de informações ou esquecimento do próprio paciente, sem foco na prevenção e resolução de problemas relacionados ao paciente.

Os eventos gastrointestinais podem representar fator limitante para o uso da capecitabina.³⁰ A elevada incidência destas reações, conforme dados encontrados no estudo, as tornam ponto crítico no tratamento de pacientes. Leicher e colaboradores (2017) relataram 44,2% de taxa de eventos gastrointestinais em pacientes em monoterapia com capecitabina para tratamento de câncer colorretal metastático.³¹ Resultados semelhantes foram descritos no estudo desenvolvido por Park (2018) com as reações gastrointestinais representando 30,3% das

ocorrências de EA, com predomínio da diarreia, como nos achados do presente estudo.³² O perfil restritivo deste EA pode justificar a sua ocorrência como causa mais comum de suspensão do tratamento com capecitabina nos participantes do estudo.

Além das toxicidades relacionadas ao trato gastrointestinal, a SMP também está entre os EA mais comuns descritos no uso da capecitabina, com taxas observadas em ensaios clínicos de 40-46,5%.^{31, 33-36} Contudo, entre os participantes deste estudo, a SMP ocorreu apenas em 24% dos pacientes e apresentou-se de forma leve, possivelmente relacionada a distribuição de hidratante à base de agentes oclusivos, umectantes e emolientes com orientações durante o tratamento. De acordo com Kwakman e colaboradores (2020) a implementação do programa estruturado de educação do paciente pré-tratamento pode melhorar a habilidade destes em identificar e autogerenciar a SMP.³⁷ É fundamental tratar quaisquer condições pré-existentes na pele das mãos e dos pés e instruir os pacientes sobre medidas preventivas para minimizar o estresse nessas áreas, incluindo o uso de cremes emolientes e queratolíticos, antes do início do tratamento quimioterápico.^{38,39}

Os EA leves não provocaram mudanças no tratamento com capecitabina, ou seja, estes foram gerenciados com medidas de suporte sem necessidade de modificar o tratamento. Segundo as recomendações de redução de dose, para as reações leves mantém-se a dose e realiza monitoramento durante todo o ciclo de tratamento em que ocorreu o EA e também nos ciclos subsequentes.⁴⁰ Estudos orientam redução da dose e, conforme necessidade, descontinuação do tratamento com mudança de protocolo nos EA grau 3 e 4.⁴¹⁻⁴³

O estudo em questão apresenta limitações quanto ao pequeno tamanho da amostra, decorrente do curto período de tempo ao qual pode ter interferido na análise estatística. Para contornar essa limitação, foram efetuados ajustes estatísticos para evitar interferências nas comparações entre os grupos. Em segundo lugar, a possibilidade de perda de informações sobre os EA do grupo controle. Isso ocorre porque tais informações podem não ter sido registradas em prontuário ou porque os participantes podem não ter relatado espontaneamente a ocorrência das reações aos profissionais de saúde. Tal limitação pode afetar a compreensão global dos resultados obtidos, tornando a avaliação das diferenças entre os grupos menos confiável e completa.

5 CONCLUSÃO

O estudo evidenciou que os EA à capecitabina causam consequências clínicas ao tratamento do paciente com câncer colorretal, gástrico ou anal. A menor gravidade de síndrome mão-pé sugere a eficácia da medida preventiva de distribuição de hidratante e educação do

paciente além de tornar essencial o Acompanhamento Farmacoterapêutico na identificação os efeitos adversos e implementação de medidas de manejo com melhorias na qualidade do tratamento dos pacientes em uso de capecitabina.

REFERÊNCIAS

1. Walko CM, Lindley C. Capecitabine: a review. *Clinical Therapeutics* 2005; 27: 23–44.
2. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, et al. Colon Cancer, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2021; 19: 329–359.
3. García-Alfonso P, Muñoz Martín AJ, Ortega Morán L, et al. Oral drugs in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Therapeutic Advances in Medical Oncology* 2021; 13: 17588359211009001.
4. Saif MW, Katirtzoglou NA, Syrigos KN. Capecitabine: an overview of the side effects and their management. *Anti-Cancer Drugs* 2008; 19: 447–464.
5. Martins TL, Pinto AR, Pires JMD, et al. Reação adversa induzida por capecitabina: a importância da farmacovigilância. *Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde*; 4, <https://rbfhss.org.br/sbrafh/article/view/163> (2013, accessed 1 March 2023).
6. Rashid N, Koh HA, Baca HC, et al. Clinical Impact of Chemotherapy-Related Adverse Events in Patients with Metastatic Breast Cancer in an Integrated Health Care System. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy* 2015; 21: 863–871b.
7. Paiva APQ, Barbosa DJ, Leite PV da S, et al. Toxicidade dermatológica causada por quimioterapia no uso do capecitabina. *Revista Pró-UniverSUS* 2020; 11: 47–55.
8. Maia MR, Celeste LEN. Síndrome mão-pé em paciente internada na unidade de internação oncológica de um hospital privado do estado de São Paulo: Relato de experiência / Hand-foot syndrome in a patient admitted to the oncology inpatient unit of a private hospital in the state of São Paulo: Experience report. *Brazilian Journal of Health Review* 2020; 3: 15682–15690.
9. Gratiaux J, Gossery C, Rezzag-Mahcene C, et al. A case of palmar hypopigmentation induced by capecitabine in a gastrointestinal cancer patient. *Journal of Oncology Pharmacy Practice: Official Publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners* 2022; 28: 247–249.
10. van Beek MWH, Roukens M, Jacobs WCH, et al. Real-World Adverse Effects of Capecitabine Toxicity in an Elderly Population. *Drugs - Real World Outcomes* 2018; 5: 161–167.
11. Hurvitz S, Guerin A, Brammer M, et al. Investigation of Adverse-Event-Related Costs for Patients With Metastatic Breast Cancer in a Real-World Setting. *The Oncologist* 2014; 19: 901–908.
12. Sgouros J, Aravantinos G, Kouvatses G, et al. Impact of Dose Reductions, Delays Between Chemotherapy Cycles, and/or Shorter Courses of Adjuvant Chemotherapy in Stage II and III Colorectal Cancer Patients: a Single-Center Retrospective Study. *Journal of Gastrointestinal Cancer* 2015; 46: 343–349.

13. Montané E, Santesmases J. Adverse drug reactions. *Medicina Clínica (English Edition)* 2020; 154: 178–184.
14. Visacri MB, Duarte NC, Lima T de M, et al. Adverse reactions and adherence to capecitabine: A prospective study in patients with gastrointestinal cancer. *Journal of Oncology Pharmacy Practice: Official Publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners* 2022; 28: 326–336.
15. Todo M, Shirotake S, Nishimoto K, et al. Usefulness of Implementing Comprehensive Pharmaceutical Care for Metastatic Renal Cell Carcinoma Outpatients Treated with Pazopanib. *Anticancer Research* 2019; 39: 999–1004.
16. Oliveira CS, Silva MP, Miranda ÍKSPB, et al. Impact of clinical pharmacy in oncology and hematology centers: A systematic review. *Journal of Oncology Pharmacy Practice: Official Publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners* 2021; 27: 679–692.
17. Zhao X, Xu R, Wang Y, et al. Impacts of Pharmacists-Managed Oncology Outpatient Clinic on Resolving Drug-Related Problems in Ambulatory Neoplasm Patients: A Prospective Study in China. *Inquiry: A Journal of Medical Care Organization, Provision and Financing* 2021; 58: 469580211009662.
18. Leopoldino Olinto G, Petry R, Lindenmeyer L, et al. *Artigo Original*, <http://www.v1.sbrafh.org.br/public/artigos/2013040407000484BR.pdf> (2013, accessed 1 March 2023).
19. Batista AV de A, Santos VRC dos, Carneiro IC do RS. Cuidado farmacêutico em oncologia: Revisão integrativa da literatura. *Research, Society and Development* 2021; 10: e37410514987–e37410514987.
20. Urbaniak G, Plous S. Research Randomizer. *Randomizer.org*, <https://www.randomizer.org/> (2019).
21. Dáder MJF, Muñoz PA, Martínez-Martínez F. *ATENÇÃO FARMACÊUTICA, Serviços Farmacêuticos Orientados Ao Paciente*. RCN Editora. São Paulo, 2019.
22. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0*, https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf (2017).
23. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2021; 71: 209–249.
24. Chen W, Wang W, Li Y, et al. Prospective clinical study of capecitabine plus oxaliplatin concurrent chemoradiotherapy after radical resection of rectal cancer. *Cancer Cell International*; 18. Epub ahead of print 29 August 2018. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12935-018-0608-x>.

25. Steffens C-C, Tschechne B, Schardt C, et al. Observational study of adjuvant therapy with capecitabine in colon cancer. *Current Medical Research and Opinion* 2015; 31: 731– 741.
26. Talens A, Guilabert M, Lumbreras B, et al. Medication Experience and Adherence to Oral Chemotherapy: A Qualitative Study of Patients’ and Health Professionals’ Perspectives. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2021; 18: 4266.
27. Timmers L, Boons CCLM, Mangnus D, et al. Adherence and Patients’ Experiences with the Use of Capecitabine in Daily Practice. *Frontiers in Pharmacology*; 7. Epub ahead of print 21 September 2016. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00310>.
28. Chopra D, Rehan H, Sharma V, et al. Chemotherapy-induced adverse drug reactions in oncology patients: A prospective observational survey. *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology* 2016; 37: 42.
29. Patel H, Gurumurthy P. Improving medication safety in oncology care: impact of clinical pharmacy interventions on optimizing patient safety. *International Journal of Clinical Pharmacy* 2019; 41: 981–992.
30. Cadoo KA, Gajria D, Suh E, et al. Decreased gastrointestinal toxicity associated with a novel capecitabine schedule (7 days on and 7 days off): a systematic review. *npj Breast Cancer*; 2. Epub ahead of print 30 March 2016. DOI: <https://doi.org/10.1038/npjbcancer.2016.6>.
31. Leicher LW, de Graaf JC, Coers W, et al. Tolerability of Capecitabine Monotherapy in Metastatic Colorectal Cancer: A Real-World Study. *Drugs in R&D* 2016; 17: 117–124.
32. Park JY. Analysis of data on capecitabine-related adverse drug reactions from the Korean adverse event reporting system database. *European Journal of Oncology Nursing* 2018; 34: 55–60.
33. Rothenberg ML. Current status of capecitabine in the treatment of colorectal cancer. *Oncology (Williston Park, NY)* 2002; 16: 16–22.
34. Saif MW. Capecitabine and hand–foot syndrome. *Expert Opinion on Drug Safety* 2010; 10: 159–169.
35. Cunningham D, Lang I, Marcuello E, et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2013; 14: 1077–1085.
36. Stein A, Quidde J, Schröder JK, et al. Capecitabine in the routine first-line treatment of elderly patients with advanced colorectal cancer - results from a non-interventional observation study. *BMC Cancer*; 16. Epub ahead of print 10 February 2016. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2113-8>.
37. Kwakman JJM, Elshot YS, Punt CJA, et al. Management of cytotoxic chemotherapy-induced hand-foot syndrome. *Oncology Reviews*; 14. Epub ahead of print 13 May 2020. DOI: <https://doi.org/10.4081/oncol.2020.442>.
38. Meadows KL, Rushing C, Honeycutt W, et al. Treatment of palmar-plantar

erythrodysesthesia (PPE) with topical sildenafil: a pilot study. *Supportive Care in Cancer* 2014; 23: 1311–1319.

39. Pendharkar D, Goyal H. Novel & effective management of capecitabine induced Hand Foot Syndrome. *Journal of Clinical Oncology* 2004; 22: 8105–8105.

40. Eurofarma LABORATÓRIOS S.A. Corretal - Capecitabina. *consultas.anvisa.gov.br*, <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=100431210> (2020, accessed 20 February 2023).

41. Roche Laboratories. Cancer chemotherapy and handfoot syndrome: guidelines for coping with skin problems during cancer chemotherapy. *Nutley*, 2004.

42. Marsé H, Van Cutsem E, Grothey A, et al. Management of adverse events and other practical considerations in patients receiving capecitabine (Xeloda®). *European Journal of Oncology Nursing* 2004; 8: S16–S30.

43. Roche Laboratories. Xeloda - Capecitabina. *consultas.anvisa.gov.br*, <http://www.rocheusa.com/%20products/%20xeloda/pi.pdf> (2006, accessed 20 February 2023).